(51) Internationale Patentklassifikation 6. B01L 3/00. B01J 19/00

A1

WO 99/56877 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

11. November 1999 (11.11.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/03103

(22) Internationales Anmeldedatum:

29. April 1999 (29.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 19 302.5

30. April 1998 (30.04.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRAF-FINITY PHARMACEUTICAL DESIGN GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Peld 515, D-69120 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Kristina [DE/DE]; Herrenwiesenstrasse 3/1, D-69126 Heidelberg (DE). VETTER, Dirk [DE/DE]; Zasiusstrasse 22, D-79102 Preiburg (DE).

(74) Anwalt: PFEIFFER, Rolf-Gerd; Patentanwaltsbüro Pfeiffer & Partner, Helmholtzweg 4, D-07743 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR. NE. SN. TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

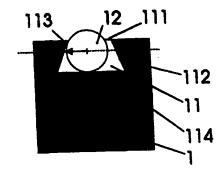
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SUPPORT PLATE FOR RECEIVING A PLURALITY OF SAMPLE PARTICLES IN AN ORDERED MANNER

(54) Bezeichnung: TRÄGERPLATTE FÜR EINE GEORDNETE AUFNAHME EINER VIELZAHL VON PROBENPARTIKELN

(57) Abstract

The invention relates to a support plate for receiving in an ordered manner a plurality of sample particles, which is used especially in automated laboratories working in the areas of analysis and combinatorial chemistry. The aim of the invention is to provide such a support plate into which exactly metered doses of individual sample particles can be introduced highly precisely, rapidly and economically. To this end a support (1) is used which comprises cavities (11) that are regularly arranged in a repetitive pattern and said cavities are configured such that they can each receive only one microparticle (12). To this end the cavities (11) have openings (111) whose internal diameter substantially corresponds to the diameter of a dry or wet microparticle (12) and the depth of the cavities (11) is such that when the microparticle (12) effects a horizontal translatory movement a point of contact (113) between a side (112) of the cavity (11) is established, whose vertical distance from the lowest point of the floor (114) of the cavity is greater than the radius of the microparticle (12).



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Trägerplatte für die geordnete Aufnahme einer Vielzahl von Probenpartikeln, die insbesondere im automatisierten Laborbetrieb im Bereich der Analytik sowie der kombinatorischen Chemie zum Einsatz gelangt. Die Aufgabe der Erfindung, eine derartige Trägerplatte zu schaffen, in die ho hpräzise, schnell und mit geringem Aufwand eine exakte und dosierte Verbringung einzelner Probenpartikel ermöglicht ist, wird durch einen Träger (1) gelöst, der mit in einem wiederholenden Raster regelmässig angeordneten Kavitäten (11) versehen ist, wobei die Kavitäten derart ausgebildet sind, dass sie jeweils die Aufnahme lediglich eines Mikropartikels (12) ermöglichen, wozu die Kavitäten (11) mit Öffnungen (111) versehen sind, deren lichte Weite im wesentlichen dem Durchmesser eines Mikropartikels (12) in trockenem oder feuchtem Zustand entspricht und die Tiefe der Kavitäten (11) derart festgelegt ist, dass sich bei horizontaler Translation der Mikropartikel (12) ein Kontaktpunkt (113) mit einer Wandung (112) der Kavität (11) ergibt, dessen senkrechter Abstand vom tiefsten Bodenpunkt des Bodens (114) der Kavität grösser als der Radius des Mikropartikels (12) ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

		RS	Spanien	LS ·	Lesotho	81	Slowenien
AL	Albenien	FI	Finnland	LT	Litanes	8K	Slowakei
AM	Armenien	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AT	Osterreich	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑÜ	Australies	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Techad
AZ.	Aserbaidschan	GE		MD	Republik Moldan	TG	Togo
BA	Bosnien-Herzegowins		Ocorgien	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BB	Barbados	GH	Ghana.	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MIN	Republik Mazedonien	TR	Turkei
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	77	Trinidad und Tobago
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	ÜA	Ukraine
BJ	Benin	IB	Irland		Mongoiei Mauretanien	UG	Uganda
BR	Brasilien	IL	Israel	MR		US	Vereiniste Staaten von
BY	Beigrus	18	Island	MW	Malawi	00	Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KB	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen		Zimbabwe
CI	Care d'Ivoire	KP	Demokratische Volksre-ublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO .	Rumânien		
cz	Tachechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
	Deutschland	ü	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK		LR	Liberia	SĢ	Singapur		
EE	Estland						

Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme einer Vielzahl von Probenpartikeln

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme einer Vielzahl von Probenpartikeln, die insbesondere im automatisierten Laborbetrieb im Bereich der Analytik sowie der kombinatorischen Chemie zum Einsatz gelangt.

10

15

20

Probenpartikel, auch "Perlen" oder "Beads" genannt, werden seit Jahrzehnten für Separationen und Synthesen im labortechnischen Bereich eingesetzt. Meistens handelt es sich bei diesen Partikeln um Glas- oder Polymerkügelchen, welche Durchmesser von 0,01 mm bis 1 mm, typischerweise um die 0,1 mm, besitzen und trocken oder vorgequollen als loses Schüttgut in einen Behälter gefüllt und dann mit Flüssigkeit umspült werden, wobei zwischen der Festphasenoberfläche der Partikel umgebenden Flüssigkeit ein Adsorptions-Reaktionsprozeß abläuft. Verfahren der Säulenchromatographie (z.B. Säulenextraktion, der Immundiagnostik, der Gelfiltration). Biomolekülreinigung (z.B. DNA-Reinigung) sowie der homogenen und heterogenen Synthese (z.B. von Oligonukleotiden, Peptiden oder kombinatorischen Substanzbibliotheken) nutzen diese Technik aus.

25

30

35

Neben der Automatisierung und Miniaturisierung von Labortechniken ist deren Parallelisierung von großem Interesse, um einen höheren Probendurchsatz zu erzielen und damit langwierige Verfahren zu beschleunigen. Zu diesem Zweck werden Proben oft in einem Raster angeordnet, so daß die Identität (Herkunft, Beschaffenheit) der Probe mit einer Flächenkoordinate verknüpst werden kann. Diese Koordinaten sind besonders für automatisierte Systeme zur Probenbearbeitung leicht zu erfassen.

Für flüssige Proben sind daher sog. Mikrotiterplatten entwickelt worden, welche Kavitäten in rechtwinkligen Anordnungen von 8 · 12 (96), 16 · 24 (384) oder 32 · 48 (1536) tragen. Die Abmessungen der Kavitäten dieser Probenträger richten sich dabei nach den mit handelsüblichen Geräten

10

15

20

25

30

(Pipetten) verläßlich dosierbaren Volumina und unterliegen mit dem Fortschreiten der Dosiertechnologie einer kontinuierlichen Miniaturisierung, was durch die beliebige Aliquotierbarkeit (Aufteilung einer Mutterprobe in verschiedene Tochterproben) von Flüssigkeiten vereinfacht wird.

Analog zur Anordnung von flüssigen Proben besteht die Möglichkeit, Probenpartikel in einem zweidimensionalen Raster zu verteilen, wobei als kleinste Einheit einer Schüttgutprobe der einzelne Partikel anzusehen ist. Eine Aliquotierung losen Schüttgutes erfolgt üblicherweise über das Befüllen einer Kavität mit nachfolgendem Abstreichen des Überschusses. Der Nachteil dieses Verfahren ist, daß es mit einer hohen Ungenauigkeit behaftet ist und einzelne Partikel nicht oder nicht vorhersehbar plaziert werden können.

Für die exakte Partikelzählung gibt es hingegen etablierte Methoden, doch diese sind rein analytischer Natur und erzeugen keine definierten aliquotierten Stückzahlen.

Dem gegenüber sind Verfahren der Durchflußzytometrie geeignet auß einer Suspension einzelne Zellen oder Partikel definiert zu isolieren. Aufgrund der Aggregations- und Sedimentationstendenz von partikulären Objekten im Größenbereich von 0,1 mm sind diese Verfahren jedoch nicht geeignet, große Stückzahlen zu vereinzeln. Zudem erfordert die Durchflußzytometrie die Aufnahme der partikulären Proben in einer Trägerflüssigkeit, was oftmals nicht wünschenswert ist. Weiterhin werden die Partikel nach der Vereinzelung in einem verhältnismäßig großen Volumen umgebender Flüssigkeit ausgegeben.

Andere Dosiertechniken für Partikel mit stärkerer mechanischer Beanspruchung, wie bspw. die bei der Pulverdosierung übliche Förderung mittels eines Schneckengewindes, können wegen der Gefahr des Zermahlens der Partikel nur in Ausnahmefällen verwendet werden.

Hinzu kommt, daß ein partikuläres Schüttgut mit dieser Technologie nicht beliebig aliquotiert werden kann und eine einzelne Verteilung der kleinsten Einheit in Form der einzelne Partikel nicht erreicht wird.

Da die Größe der Partikel für ihre Manipulierbarkeit eine wesentliche Rolle spielt, ist sie die Grundlage, auf der bekannte Dosierungs- und Verteilungstechniken beruhen.

15

25

30

Objekt bewegt werden. Die Haftkräfte zwischen den Partikeln und den kontaktierenden Teilen der Transferapparatur stellen dabei wiederum, wie bei den vorstehend beschriebenen Beispielen der Polymerharzperlen oder der hochporösen Gelperlen, das Hauptproblem dar.

- Bei der bekannten Technologie des Ausstreichens einer verdünnten Partikelsuspension über eine Platte mit einer Vielzahl von Kavitäten besteht der Nachteil, daß die Kavitäten wesentlich größer als die Partikel sein müssen und lediglich eine statistische Befüllung der Kavitäten mit 0 bis 4 Partikeln erfolgt. Diese Variabilität bedeutet Schwankungen im Bereich von 0 bis 400% und ist gerade in Hinsicht auf die Anforderungen im miniaturisierten Labormaßstab für die Bestückung von Kavitäten nicht akzeptabel.
- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme von Probenpartikeln zu schaffen, in die hochpräzise, schnell und mit geringem Aufwand eine exakte und dosierte Verbringung einzelner Probenpartikel ermöglicht ist, wobei die Nachteile des Standes der Technik vermieden werden.
- Die Aufgabe wird durch die Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind durch die nachgeordneten Ansprüche erfaßt.
 - Die Erfindung soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:
 - Fig. 1 einen Ausschnitt aus einem grundsätzlichen Aufbau einer erfindungsgemäßen Trägerplatte in teilweise geschnittener Darstellung,
 - Fig. 2 bis 9 verschiedene Ausführungsformen einzelner Kavitäten der erfindungsgemäßen Trägerplatte in einem Längsschnitt,
 - Fig. 10a und 10 b weitere Ausführungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Trägerplatte in einem Längsschnitt,
 - Fig. 11 einen Längsschnitt durch eine unbesetzte Kavität und
- Fig. 12 einen Ausschnitt einer erfindungsgemäßen Trägerplatte in Draufsicht.

10

15

20

25

30

In Figur 1 ist ein Ausschnitt aus einem grundsätzlichen Aufbau einer erfindungsgemäßen Trägerplatte in teilweise geschnittener Darstellung gezeigt, die aus einem Träger 1 besteht, der mit Kavitäten 11 zur Aufnahme lediglich eines Mikropartikels 12 versehen ist. Die Kavitäten 11 sind dabei zueinander in orthogonalen Reihen ausgerichtet und angeordnet, so daß ein regelmäßiges Raster entsteht.

Den Kavitäten 11 sind runde oder quadratische Öffnungen 111 gegeben, deren lichte Weite in der Größenordnung des Durchmessers eines Mikropartikels 12 in trockenem Zustand festgelegt ist und die Tiefe der Kavitäten 11 derart festgelegt ist, daß sich bei horizontaler Translation (vgl. linksgerichtete Pfeile in den Figuren 2 bis 10b) der Mikropartikel 12 ein Kontaktpunkt 113 mit einer Wandung 112 der Kavität 11 ergibt, dessen senkrechter Abstand vom Boden 114 der Kavität größer als der Radius des Mikropartikels 12 ist und die Mikropartikel 12 im eingebrachten Zustand dabei die Öffnung 111 leicht überragen.

Im Beispiel soll bei Durchmessern der Mikropartikel 12 im trockenen Zustand in der Größenordnung vom 90 µm die lichten Weiten der Öffnungen 111 zwischen 100 µm und 150 µm festgelegt sein.

Geeignete Profile der Kavitäten 11 besitzen Neigungswinkel der Wände 112 zwischen 80° und 125°. In Fig. 11 ist dargestellt, wie die Angabe des Wandneigungswinkels zu verstehen ist. Die Wandungen selbst können auch konvex oder konkav gekrümmt sein, was in den Figuren nicht dargestellt ist. Für konvexe Profile muß gleichfalls die Bedingung erfüllt sein, daß der am weitesten innen liegende Punkt der Wand 112, der dann den Kontaktpunkt 113 bilden könnte, auf gleicher Höhe oder oberhalb des geometrischen Mittelpunkts des Mikropartikels 12 liegt.

Bei Profilen der Kavitäten 11, wie sie in den Fig.7a bis 7d dargestellt sind, bildet die obere Stufe einen Überhang 117 und stellt dadurch den mechanischen Kontakt zu dem Mikropartikeln 12 her. Die Höhe dieser Stufe kann im Verhältnis zur unteren verschieden sein. Auch hier gilt, daß Stärke und Profil des Überhangs 117 so auszuführen sind, daß die oben formulierte Bedingung für die Höhe des Kontaktpunkts 113 erfüllt ist.

15

20 .

25

30

35

Die Realisierung der Kavitäten 11 erfolgt durch Anwendung lithografischer und galvanischer Verfahren und Ätztechniken. Dabei besitzen die Kavitäten 11 bspw. bei der Verwendung von 90 μm-Partikeln Abmessungen der Größenordnung von 100 bis 150 μm. Hierdurch kann die lose und trockene Schüttgutprobe durch Einstreichen in das Raster der Kavitäten 11 so aliquotiert werden, daß alle Mikropartikel 12 der Probe im Koordinatennetz der Trägerplatte einzeln und präzise lokalisiert sind. Bei Abmessungen der Rasterplatte von 250 mm · 250 mm können auf diese Art Stückzahlen von 100000 Partikeln mit großer Zuverlässigkeit und Schnelligkeit verteilt werden, wobei die Effizienz der Partikelsortierung überraschend ist.

Darüber hinaus wird bspw. durch eine Tiefe der Kavität 11 von 70 μm bis 50 μm gewährleistet, daß bei Verwendung von Mikropartikeln 12 von 90 μm Durchmesser diese im einsortierten Zustand zwischen 20 bis 40 μm aus der Oberfläche der Trägerplatte 1 herausragen.

Bei den in den Figuren 2 bis 10b beispielhaft dargestellten Längsschnitten durch unterschiedliche Realisierungsmöglichkeiten einzelner Kavitäten 11 weist ein Pfeil in Richtung des Kontaktpunkts 113 bei einer entsprechenden linksgerichteten translatorischen Bewegung eines Mikropartikels 12. Die jeweils dargestellte Strichlinie zeigt die Höhe des geometrischen Mittelpunkts des Mikropartikels 12 relativ zur Kavität 11. Die in den Figuren dargestellten winkligen Ausführungen der Kavitäten sind idealisierte Darstellungen und dienen nur der Veranschaulichung. In Schnitten real ausgeführter Objekte werden sich mehr oder weniger stark abgerundete Kanten finden.

Die in Fig. 1 dargestellte Kavitäten 11 tragende planare Trägerplatte 1 ist aus Metall mittels LIGA-Technik oder Galvanik, aus Kunststoffen mittels Laserbearbeitung oder LIGA-Technik oder Photolithographie, aus Glas oder Silizium mittels Trockenätzverfahren und aus Keramik mittels LIGA-Technik herstellbar.

Bei der LIGA-Technik handelt es sich um die Folge der Verfahrensschritte Lithographie, Galvanoformung und Abformung (vgl. W. Ehrfeld, Microreaction Technology, Springer Verlag 1998).

Bei der Photolithographie werden präzise Muster auf dünnen Filmen von Resistmaterial dargestellt, indem man diese meist mit UV-Strahlung behandelt. Resists basieren meist auf einem polymeren Material, welches empfindlich auf elektromagnetische Strahlung reagiert und dabei seine chemischen oder physikalischen Eigenschaften ändert. Zusätzlich beinhalten Photoresists (oder Photolacke) neben dem Polymer häufig ein Lösemittel, einen Sensibilisator und weitere Additive. Als Polymer kommen beispielsweise PhenolFormaldehyd Novolak Harz, Polyisopren, Poly-(Methylmethacrylat) (PMMA), Poly(Methylisoprenylketon) (PMIPK), Poly-(Buten-1-sulfon) (PBS), Poly-(Trifluorethylchloracrylat) (TFECA) und andere Polymere in Frage. Neben UV-Strahlung können Röntgen- oder Elektronenstrahlen verwendet werden. Lösemittel dienen dazu, den Resist flüssig zu halten, um ihn auf der Waferoberfläche als dünnen Film ausbringen zu können. Sensibilatoren dienen als Starter oder Regulatoren bei der photochemischen Reaktion. Additive können zum Beispiel zur Lichtabsorption dienen. Man unterscheidet zwischen positiven (die bestrahlten Bereiche sind löslich und lösen sich bei der Entwicklung heraus) und negativen Resists, bei denen das Polymer nach Bestrahlung unlöslich ist.

20

25

5

10

15

Lithographische Verfahren fanden ursprünglich in der Druckindustrie Anwendung und wurden später von der Elektronikindustrie übernommen und fortentwickelt (vgl. Kapitel 17 "Polymere für die Elektroindustrie" in J.M.G. Cowie, Chemie und Physik der synthetischen Polymere, Vieweg Verlag 1997 oder "Resisttechnik - ein Beitrag der Chemie zur Elektronik" in H. Steppan, G. Buhr, H. Vollmann, Angew. Chem. 94 (1982), 471-485 oder Kapitel 8-10 in P. van Zant, Microchip Fabrication - A Practical Guide To Semiconductor Processing, McGraw-Hill (USA) 1996.)

Die Wandungen der in den Figuren 2 und 3 dargestellten Kavitäten 11 sind mit Neigungswinkeln der Wand 112 zwischen 80° und 125° versehen und lassen sich bspw. auf einer aus einem Metall bestehenden planaren Trägerplatte 1 mittels galvanischer Verfahren erzeugen. Ebenso ist eine in Fig. 4 dargestellte Kavität 11, die mit einem Überhang 117 versehen ist, erzeugbar.

10

15

25

35

In den Figuren 5 und 6 sind Kavitäten 11 dargestellt, die einen zweischichtigen Aufbau des Trägers 1, bestehend aus einer oberen Schicht 13 sowie einer unteren Schicht 15, aufweisen. Die jeweiligen Wandungsausbildungen entsprechen dabei den Ausbildungen nach den Figuren 2 bzw. 3. Die obere Schicht 13 kann dabei aus einem Metall mittels Galvanik oder aus einem Kunststoff mittels Photolithographie generiert werden, wobei das Material der unteren Schicht 15 frei wählbar ist. Vorzugsweise findet in diesem Beispiel ein Leiterplattenbasismaterial aus einem Epoxypolymer-Glasfasergewebeverbund für die untere Schicht 15 Verwendung.

Ebenso liegt es im Rahmen dieses Ausführungsbeispiels für die obere Schicht 13 einen mittels Fotolithografie strukturierten Kunststoff einzusetzen, wobei das Material der unteren Schicht 15 beliebig wählbar ist, bzw. die obere Schicht 13 aus Silizium zu fertigen und mittels Naßätzverfahren zu strukturieren, wobei das Material der unteren Schicht 15 ein Glas ist, bzw. die obere Schicht 13 aus Metall besteht und mittels galvanischer Verfahren aufgebaut wird, wobei das Material der unteren Schicht 15 beliebig wählbar ist.

In den Figuren 7a bis 7d sind ebenfalls zweischichtige Aufbauten 20 vorgesehen, wobei der wesentliche Teil der Kavität durch das Trägermaterial 15 umfaßt ist und die obere Schicht 13 des Trägers 1 einen Überhang 117 über der in die untere Schicht 15 des Trägers 1 eingearbeiteten Kavität 11 bildet. Die Schichten 13 und 15 lassen sich Abscheiden bzw. galvanischer Verfahren oder mittels Aufschleudern von Polymeren auf einer metallischen Schicht aufbauen. Die Schicht 15 kann auch mittels isotroper oder anisotroper Naßätzverfahren in Silizium hergestellt werden, wobei die Schicht 13 sowohl aus Glas oder einem UV-belichtbaren Polymer bestehen kann. Oder die genannten Schichten können mittels Naßätztechnik in Silizium 30 auf Glas hergestellt werden.

In Fig. 8 ist eire Kavität 11 mit Überhang 117, vergleichbar mit einer Ausführung nach Fig. 4, hier jedoch in einem Zweischichtaufbau des Trägers 1 dargestellt, wobei die gesamte Kavität 11 mit einem Stufenprofil in einer oberen Schicht 13 des Trägers 1 ausgeführt ist und

10

25

30

35

auf der unteren Schicht 15 des Trägers 1 ruht. Die Schichten 13 und 15 lassen sich dabei aus einem Metall mittels galvanischer Verfahren oder aus einem Kunststoff bzw. einer Keramik mittels LIGA-Technik auf frei wählbaren Basismaterialien erzeugen.

Ebenso können im Rahmen der Erfindung Kavitäten 11 in einem Dreischichtaufbau des Trägers 1 mit einer oberen Schicht 13, einer mittleren Schicht 14 und einer unteren Schicht 15 sowie einem Überhang 117, wie sie bspw. in Fig. 9 dargestellt sind, in einer Schichtfolge Metall (mittels Galvanik) auf Metall (mittels Ätzverfahren) auf einem beliebigen Basismaterial oder in Kunststoff (mittels Photolithographie) auf Metall (mittels Ätzverfahren) auf einem beliebigen Basismaterial erzeugt werden.

Als besonders geeignete Materialien, für die entsprechende Mikrostrukturierungstechnologien bekannt sind, haben sich für den Träger 1 Schichtaufbauten aus der Leiterplattentechnologie (bspw. Kupfer auf Glasfaserlaminat) bewährt. Vorteilhafterweise werden diese Schichtaufbauten durch eine zusätzliche, nicht dargestellte galvanische Goldbeschichtung chemisch passiviert.

Beispielsweise wird auf einem planaren Träger 1 (Glasfaser/Epoxy) eine vorzugsweise metallische Schicht (Kupfer) aufgebracht. Diese Schicht Mittels wird mit einer Photoresistfolie beschichtet. Photolithographieprozesses werden runde Kavitäten 11 mit dem Durchmesser der Mikropartikel 12 oder wenig größer belichtet. Nach dem Herauslösen der belichteten Bereiche der Photoresistfolie wird die darunterliegende Metallschicht geätzt. Dabei wird die Folie unterätzt und damit eine bspw. die in Fig. 9 dargestellte Geometrie erzeugt. Die Tiefe des Schichtaufbaus aus Metallschicht und Folienresist kann je nach Durchmesser der Mikropartikel 12 und/oder der gewünschten Einbringtiefe der Mikropartikel 12 variiert werden.

Ein weiterer Prozeß der Herstellung der gewünschten Kavitäten 11 verwendet die galvanische Abscheidung von Metallen. In diesem Fall wird auf einer metallischen Unterlage, die als Startschicht für die galvanische Abscheidung dient, eine Photoresistfolie aufgebracht und so

10

15

20

25

strukturiert, daß nur runde Felder, die den Durchmesser der Öffnung 111 der gewünschten Kavität 11 aufweisen, stehenbleiben. In einem galvanischen Bad wird eine Schicht an den Stellen aufgebaut, an denen sich kein Resist auf der Startschicht befindet. Nach einer ersten galvanischen Abscheidung einer unteren Schicht 15 des Trägers 1 wird eine obere Schicht 13 auf der unteren Schicht 15 weiter abgeschieden. Die obere Schicht 13, die ein anderes Material als die untere Schicht 15 darstellt, dient nach dem Lösen der Strukturen der Photoresistfolie als Ätzmaske die untere Schicht 15, um z. B. die Startschicht unterhalb der vorherigen Photoresistfolie wegzuätzten. Damit wird die Kante der oberen Schicht 13 geringfügig unterätzt, um damit bspw. eine der in Fig. 7a dargestellten Kavität 11 mit Überhang 117 herzustellen. Bei Verwendung einer Photoresistfolie mit genau der Schichtdicke, die auch die Tiefe der Kavitäten 11 haben sollen, genügt ein einmaliger Galvanikprozeß. Die entstehenden Kavitäten 11 weisen dann senkrechte Wände 112 auf.

Eine weitere Technologie zur Herstellung von Kavitäten 11 mit runden Öffnungen 111 und weitgehend senkrechten Wänden 112, wie sie in Fig. 2 gezeigt sind, nutzt die Strukturierung von Trägern 1 in Form von photosensiblem Glas. Mittels einer Photoschablone werden alle gewünschten Strukturen gleichzeitig im Glas belichtet und die belichteten Gebiete in einem nachfolgenden Temperprozeß kristallisiert. Diese kristallinen Bereiche können dann in verdünnter Flußsäure geätzt werden. Die Tiefe der geätzten Bereiche kann je nach Durchmesser der Mikropartikel 12 und gewünschter Einbringtiefe dieser durch die Ätzzeit eingestellt werden. Mit diesem Verfahren lassen sich kleinste Kavitäten 11 von 10 μm mit einem Wandneigungswinkel von über 87° herstellen.

In Trägern 1, bestehend aus Polymeren lassen sich auch Kavitäten 11 mit senkrechten Wänden 112, wie sie in Fig. 2 dargestellt sind, durch Laserablation herstellen. Der Vorteil der Laserablation gegenüber Laserabtragsverfahren, die die Materialien über die Phasen Schmelzen und Verdampfen bearbeiten, ist die Fertigung von Kavitäten 11 ohne Randaufwölbung oder Ablagerungen. Mit diesem Verfahren lassen sich durch Verwendung von Blenden gleichzeitig mehrere Kavitäten 11

10

15

20

25

30

35

herstellen, jedoch ist der Bereich begrenzt auf wenige Quadratzentimeter. Somit erfolgt die Bearbeitung des gesamten Trägers 1 seriell. Für die Bearbeitung eines Trägers 1 von 250 · 250 mm² mit 100000 Kavitäten 11 kann die Bearbeitung mit einem Excimerlaser bis zu acht Stunden dauern. Für die Fertigung sehr großer Sttalen der beschriebenen Kavitäten 11 tragenden Träger 1 kann auch die LIGA-Technik verwendet werden. Dabei werden in eine PMMA-Schicht mittels Belichtung durch Synchrotronstrahlung oder Laserlicht senkrechte Löcher hergestellt. In einem Galvanikprozeß werden diese Löcher von einer leitfähigen Platte startend mit Metall aufgefüllt. Die PMMA Schicht wird entfernt und die galvanisch hergestellte Platte wird als Mutterplatte zum Abformen von polymeren Materialien verwendet.

Die Herstellung von Kavitäten 11, deren obere Öffnung 111, wie in Fig. 3 und 6 dargestellt, kleiner ist als der Boden 114, kann bspw. mit Hilfe von anisotrop geätztem Silizium, verbondet mit Glas realisiert werden. Die Dicke des Siliziumwafers muß dann genau der erforderlichen Tiefe der Kavität 11 entsprechen. Durch einen photolithographischen Prozeß werden in eine Siliziumdioxid- oder Siliziumnitridschicht auf dem Silizium quadratische Kavitäten 11 eingebracht, deren Kantenlänge nur wenig größer (im Bereich von 10 µm bis 50 µm) ist als der Durchmesser der verwendeten Mikropartikel 12. In einem anisotropen Ätzprozeß werden durchgängige Kavitäten 11 hergestellt, die nach unten verjüngend verlaufen und einen Neigungswinkel der Wand 112 von 125 Grad aufweisen. Die so entstandenen Kavitäten 11 können zum Einfangen der Mikropartikel 12 verwendet werden, indem die geätzte Siliziumscheibe mit der bisherigen Oberseite auf einen Glaswafer gebondet wird. Damit entsteht eine Kavität 11, wie sie in Fig. 6 dargestellt ist. Durch gängige andere Ätztechniken, die sich nicht an der kristallografischen Struktur orientieren, ist es ebenfalls möglich, den gewünschten Kavitäten 11 die oben beschriebene kreisrunde Form in Draufsicht zu geben. Die hier beschriebene Ausführung stellt bezogen auf die zum Einsatz gelangenden Materialien keine Beschränkung der Erfindung dar. Grundsätzlich sind für den Träger 1 alle Materialien geeignet, die die Einbringung von Kavitäten 11 mit sich zur Befüllungsrichtung leicht verjungenden Ouerschnitten erlauben und die für die vorgesehenen Anwendungsfälle

25

30

inert sind. Insbesondere kann dies auch durch eine durchgängig auf dem Träger 1 aufgetragene Schicht in Form von Fotoresist erfolgen.

Nach neuesten Entwicklungen in der Flüssigkeitsdosierung sind Einzeltropfen generierbar, die in ihrem Volumen ungefähr dem der hier diskutierten 0,1 mm-Durchmesser der Mikropartikel 12 entsprechen. Somit können die Mikropartikel 12 in dem beschriebenen Träger 1 individuell mit Flüssigkeit benetzt werden, ohne daß es zu einem Übersprechen zwischen den Kavitäten 11 kommt.

Weiterhin ist es mit dem die beschriebenen Kavitäten 11 tragenden Träger 1 möglich, nicht nur ein Aliquot sondern die Gesamtheit einer Schüttgutprobe in Form der Mikropartikel 12 vollständig zu vereinzeln. Dies ist besonders für bioanalytische Fragestellungen von Interesse, bei denen die Mikropartikel 12 bereits durch vorangestellte Verfahren ("split/mix -Synthese) diversifiziert wurden.

Die präzise Lokalisierung einer Vielzahl von Mikropartikeln 12 erlaubt es, eine Einzelmar pulation, wie in der automatisierten Bestückungstechnologie üblich, einzusetzen. Diese "pick and place" Operationen werden dadurch ermöglicht, daß die Mikropartikel 12 bereits vereinzelt und präzise positioniert in einer Rasteranordnung oder linienförmig aufgereiht auf dem Träger 1 vorliegen.

Zusätzlich ist es möglich, in solchen Transferschritten nicht nur einzelne Mikropartikel 12 sondern ganze Teilbereiche des Partikelarrangements auf komplementäre Rasterformate umzusetzen. Diese parallele Vorgehensweise ist nicht nur schneller, sondern erlaubt es auch, die den verschiedenen von den mit Mikropartikel 12 Rastermaßen vorgegebenen Flüssigkeitsprobenträgern Übereinstimmung zu bringen. Dabei können von einer Mutterplatte (mit z.B. 9216 Mikropartikeln 12) ausgehend mehrere Tochterplatten (24 Platten zu je 384 Mikropartikeln 12) angefertigt und mit den Flüssigkeitsprobenträgern im entsprechenden 384er Raster in Verbindung Transferverfahren der sind Derartige werden. gebracht Bestückungstechnologie bekannt und beruhen üblicherweise auf dem Einsatz adhäsiv beschichteter Manipulatoren.

Die präzise Lokalisierung der einzelnen Mikropartikel 12 ist auch Voraussetzung für die Herstellung genau bestimmter (abgezählter)

15

20

25

30

35

Partikelteilmengen. Vorteilhafterweise können solche Aliquote bereits in die Rastergeometrie eingearbeitet werden. Beispielsweise sind auf einer Platte 9216 Felder mit jeweils neun einzelnen, im genannten Raster zusammengefaßte Kavitäten, wie in Fig. 12 dargestellt, angeordnet, wodurch insgesamt 82944 Kavitäten 11 erhalten werden. Die Abstände zwischen den neun Kavitäten 11 in einem Feld (typischerweise 0,15 mm) sind dabei geringer als die Abstände der Felder untereinander (typischerweise 2 mm). Auf diese Art lassen sich Teilmengen von Mikropartikeln 12 leichter zusammenfassen und adressieren.

Die im Raster verteilten Mikropartikel 12 lassen sich auch wie in der sonst üblichen säulenartigen Anordnung mit flüssigen Reagenzien benetzen und umspülen. Die Vereinzelung und Ausrichtung der Mikropartikel 12 bleibt dabei erhalten, wenn die einzelnen Kavitäten 11 entsprechend unterschnittene Geometrien aufweisen, so daß die Mikropartikel 12 beim Quellvorgang durch die Vergrößerung ihres Volumens in den Kavitäten 11 arretiert werden.

Die Ab- oder Zufuhr von Flüssigkeiten kann bspw. auch, wie in Fig. 10a und 10b dargestellt, durch die Boden 114 der die Mikropartikel 12 haltenden Kavitäten 11 erfolgen. Hierfür sind in dem Träger 1 unter den Kavitäten 11, wie in Fig. 10b dargestellt, definierte und präzis lokalisierte Ausnehmungen 115 vorgesehen oder es ist, wie in Fig. 10a dargestellt, eine speziell hierfür vorgesehen Zwischenschicht 116 mit Ausnehmungen 115 eingeführt. Die Ausnehmungen 115 lassen sich mit üblichen mikrostrukturtechnischen Verfahren erzeugen und so einrichten, daß die Mikropartikel 12 von der Siebstruktur zurückgehalten werden und Flüssigkeiten beim Anlegen eines Vakuums abgesaugt werden können, wenn die Unterseite des Trägers 1 mit einem zugeordneten Durchbruch 16 versehen sind.

Eine in diesem Zusammenhang besonders bevorzugte Ausführungsform verwendet ein in der Leiterplattentechnik übliches Basismaterial, insbesondere ein Glasfaser-Epoxydlaminat. Nach Auflösung des Laminatbindemittels ergibt sich die Möglichkeit der Zufuhr bzw. Ableitung von Probenflüssigkeit durch das freigelegte Glasfasergewebe. Ein weiterer Vorteil des beschriebenen, die Kavitäten 11 tragenden Trägers 1 zur Aufnahme von einzelnen Mikropartikeln 12 ist bspw., daß präparative Reinigungsverfahren drastisch vereinfacht werden können.

10

15

20

25

30

35

Üblicherweise werden Partikel für die Chromatographie in eine Säule verbracht, und die zu trennenden gelösten Bestandteile werden nach Durchquerung der Säule mit Hilfe von Fraktionssammlern aliquotiert und aufgefangen. Bei der Trennung auf der Säule unterliegt die zu trennende Lösung jedoch einer beträchtlichen Verdünnung und die interessierenden Bestandteile in den gesammelten Fraktionen müssen mit erheblichem Arbeitsaufwand eingeengt werden. Bei Verwendung des beschriebenen, die Kavitäten 11 tragenden Trägers 1 zur Aufnahme von einzelnen Mikropartikeln 12 ist es nicht nötig, das Eluat aufzufangen. Statt dessen Mikropartikel 12, welche die interessierende werden die Gemischkomponente adsorptiv oder durch Affinität gebunden haben. selektiv durch die vorangegangen beschriebenen Transferverfahren in Probengefäße für weitere Umsetzungen oder analytische Arbeiten überführt.

Ganz besondere Vorteile entfaltet der beschriebene, die Kavitäten 11 tragende Träger 1 zur Aufnahme von einzelnen Mikropartikeln 12, wenn sehr komplexe Synthese- oder Analyseaufgaben zu bewältigen sind. So ist es bspw. möglich, daß der die Kavitäten 11 tragende Träger 1 in definierter räumlicher Gliederung mit Mikropartikeln 12 unterschiedlicher adsorptiver oder reaktiver Eigenschaften belegt ist. Dadurch kann noch vor weiteren naßbiologischen oder -chemischen Prozeßschritten eine erhebliche Strukturvielfalt eingebracht werden.

Die enormen Vorteile des beschriebenen, die Kavitäten 11 tragenden Trägers 1 zur Aufnahme von einzelnen Mikropartikeln 12 bei der Zusammenstellung von räumlich aufgelösten, biologischen und/oder physikochemischen Eigenschaften liegen in der Flexibilität, mit der unterschiedliche Partikel ausgewählt und arrangiert werden können, in der Qualitätskontrolle der Partikeleigenschaften, da partikuläre Proben herkömmlicherweise in großen Stückzahlen gefertigt werden, gut charakterisiert sind und kaum Varianzen zwischen den Partikeln aufweisen, wenn sie aus einer Charge stammen sowie in der Analysierbarkeit der Einzelpartikel nach erfolgter biologischer oder chemischer Umsetzung, da die Einzelpartikel von Interesse entnommen, untersucht und wieder zurückgelegt werden können, ohne die Integrität der Trägerplatte zu zerstören.

Beispielsweise lassen sich sogenannte Gen- oder Biochips auf diese Art in großen Stückzahlen und guter Reproduzierbarkeit herstellen, indem bereits mit optimierten Gensonden ausgestattete Mikropartikel 12 auf dem Träger 1 in den Kavitäten 11 plaziert und mit der DNA-Probe von Interesse inkubiert werden.

Die beschriebene zweidimensionale Anordnung der Mikropartikel 12 in den Kavitäten 11 ist darüber hinaus bspw. für hochparallele und kombinatorische Verfahren besonders vorteilhaft. Hierbei werden Bereiche des Trägers 1 gleichzeitig oder in Folge mit unterschiedlichen flüssigen Proben benetzt.

Alle in der Beschreibung, den nachfolgenden Ansprüchen und der Zeichnung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Bezugszeichenliste

1	-	Träger
11	-	Kavitāt
111	-	Öffnungen
112	-	Wand
113	-	Kontaktpunkt
114	-	Boden
115	, - ,	Ausnehmungen
116	-	Zwischenschicht
117	-	Überhang
12	-	Mikropartikel
13	-	obere Schicht
14	-	mittlere Schicht
15	-	untere Schicht
16	-	Durchbruch
_		Padius aines Mikronartikels

10

15

30

Patentansprüche

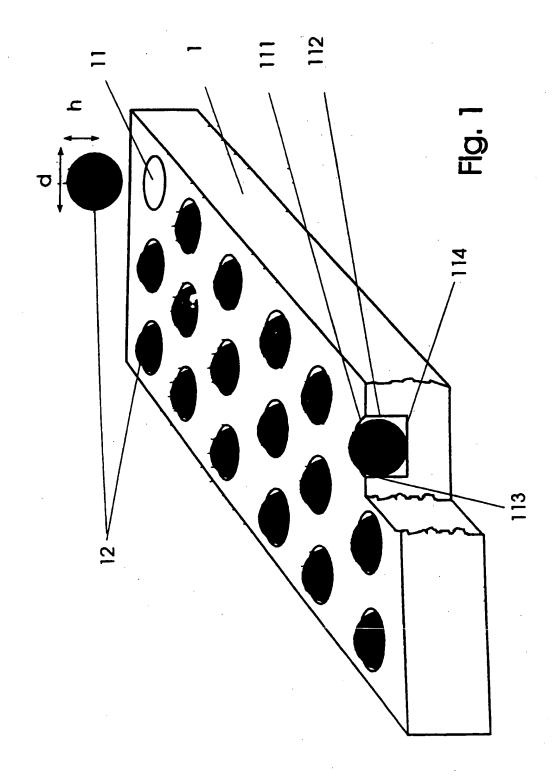
- 1. Trägerplatte für eine geordnete Aufnahme einer Vielzahl von Probenpartikeln bestehend aus einem Träger (1) mit in einem wiederholenden Raster regelmäßig angeordneten Kavitäten (11), wobei die Kavitäten derart ausgebildet sind, daß sie jeweils die Aufnahme lediglich eines Mikropartikels (12) ermöglichen, wozu die Kavitäten (11) mit Öffnungen (111) versehen sind, deren lichte Weite im wesentlichen dem Durchmessers eines Mikropartikels (12) in trockenem oder feuchtem Zustand entspricht und die Tiefe der Kavitäten (11) derart festgelegt ist, daß sich bei horizontaler Translation der Mikropartikel (12) ein Kontaktpunkt (113) mit einer Wandung (112) der Kavität (11) ergibt, dessen senkrechter Abstand vom tiefsten Bodenpunkt des Bodens (114) der Kavität größer als der Radius des Mikropartikels (12) ist.
- 2. Trägerplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel (12) die Öffnung (111) leicht überragen.
- 3. Trägerplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß den Wandungen (112) der Kavitäten (11) Wandneigungswinkel zwischen 80° und 125° gegeben sind.
- 4. Trägerplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandungen (112) der Kavitäten (11) konkav oder konvex ausgebildet sind.
 - 5. Trägerplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Öffnungen (111) kreisrund oder quadratisch ausgebildet sind.
 - 6. Trägerplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dem Träger (1) ein mehrschichtiger Aufbau gegeben ist.

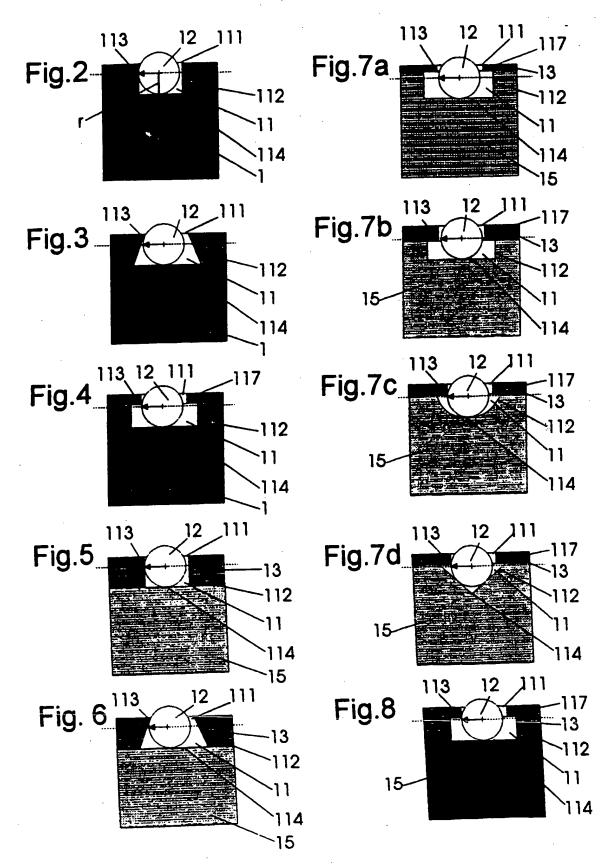
25

30

- 7. Trägerplatte nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der mehrschichtige Aufbau des Trägers (1) die Ebene, die die Wandungen (112) und/oder die Ebene, die die Öffnungen (111) beinhaltet, betrifft.
- 8. Trägerplatte nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß für die unterschiedlichen Ebenen (13, 14, 15) des mehrschichtigen Aufbaus der Trägerplatte (1) unterschiedliche Materialien eingesetzt sind.
 - 9. Trägerplatte nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Öffnungen (111) derart ausgebildet sind, daß die Wandungen (112) einen Überhang (117) aufweisen und genannter Kontaktpunkt (113) der Mikropartikel (12) allein im Bereich des Überhangs (117) gebildet ist.
- 10. Trägerplatte nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Boden (114) einer jeden Kavität (11) mit Ausnehmungen oder flüssigkeitsdurchlässigen Bereichen (115) und der unterhalb jeder Kavität liegende Trägerbereich mit je einem Durchbruch (16), zwecks Schaffung eines kavitätenabseitigen Flüssigkeitstransfers, versehen ist.
 - 11. Trägerplatte nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen oder flüssigkeitsdurchlässigen Bereiche (115) Bestandteil einer den Kavitätenboden bildenden Zwischenschicht (116) sind.
 - 12. Trägerplatte nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für den Träger (1) ein metallbeschichtetes Basismaterial, insbesondere ein Glasfaserlaminat, das mit einem Photoresist überzogen ist, in den die Kavitäten (11) eingebracht sind, eingesetzt ist.
 - 13. Trägerplatte nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem die Kavitäten (11) beinhaltenden Photoresist beschichtete Laminat zumindest kavitätenseitig mit einer ganzflächigen Metallbeschichtung, insbesondere einer Goldbeschichtung, versehen ist.

- 14. Trägerplatte nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale lichte Weite der Öffnungen (111) derart bemessen ist, daß die Mikropartikel (11) im feuchten, gequollenen Zustand im Öffnungsbereich geklemmt erfaßt sind.
- 15. Verwendung einer Trägerplatte nach den vorstehenden Ansprüchen für Zwecke der kombinatorischen Chemie.





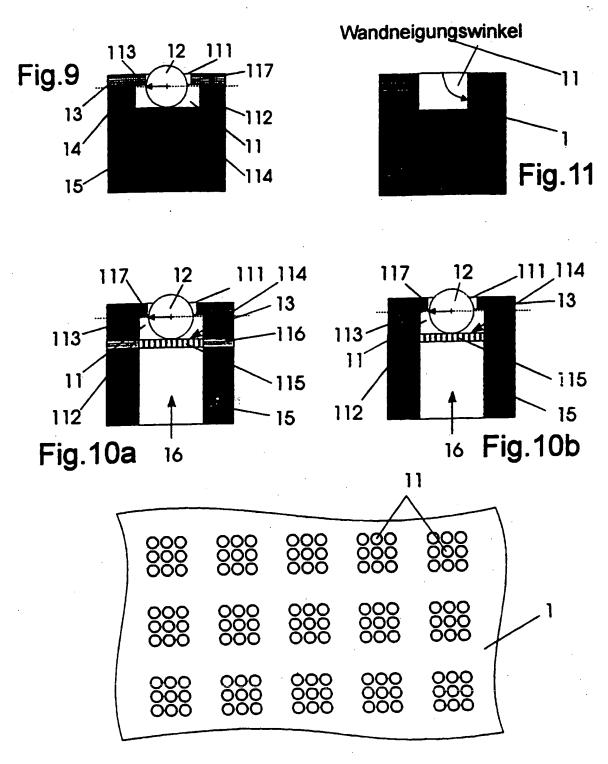


Fig. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International dication No

			FU / EF 33/	03103	
A. CLASS	IFICATION OF SUBJECT MATTER			,	
TAC 9	B01L3/00 B01J19/00		,		
					4- 3 °
Accordina t	to International Patent Classification (IPC) or to both national cla	ssification and IPC			
<u>`</u>	SEARCHED				
	ocumentation searched (classification system followed by class	ification symbols)			
IPC 6	BOIL BOIJ				
Documente	tion searched other than minimum documentation to the extent	that such documents are inc	juded in the fields se	arched	
		As been and urban prodice	l comb town unoff		
Electronic d	teta base consulted during the international search (name of da	ite dese end. Where process	u, 111 01 01 01 01 01 01 01 01 01 01 01 01 01		
				•	
		•			
	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			, , , , , , , , , , , , , , , , , , , 	
	Chation of document, with indication, where appropriate, of the	ne relevant nessense	T	Relevant to	cialm No.
ategory *	CAMINION OF OCCURRENT, WITH BROCKLOST, WHOLE SPORTING, OF SE				
	25 00 10 614 A (MESSENSONMENT	POEL KOU			
1	DE 38 18 614 A (MESSERSCHMITT BLOHM) 7 December 1989 (1989-1		İ	4	
	BLOHM) / December 1989 (1989-1 column 1, line 19-29	2-0/)	ľ		
	column 2, line 22-27; figure 2				
	COTUMN 2, TIME 22 27, Tigure 2				
	US 2 561 339 A (A. CHEDIAK)			1	
`	24 July 1951 (1951-07-24)				
	column 4, line 18-24				
	column 4. line 30-39				
,	column 4, line 64-68; figures	9,11,20	·		
				•	
1	FR 2 404 466 A (MANUDO)			1	
	27 April 1979 (1979-04-27)		,		
	page 1, line 7-12	7			
	page 2, line 34 -page 3, line	,			
	page 3, line 15-17		1		
		-/	}		
	·	•	ļ		
			1		
		[] a	members are listed i	n enner	
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family	members are used i	n ervica.	
Special co	stegories of cited documents :	"T" later document pu	blished after the inte	mational filing date	
=	ent defining the general state of the last which is not	or priority data at	nd not in conflict with nd the principle or the	the application but	
consi	dered to be of particular relevance	invention			
'E' earlier	document but published on or after the international data	"X" document of partitions of considerations of the consideration of the	tered novel or cannot	De considered to	
	and which may throw doubts on priority claim(s) or	involve an invent	tive step when the do	cument is taken ak	one
citatio	n is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	"Y" document of parti cannot be consid	ni na evlovni ot benet	ventive step when	the
O docum	nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	document is con ments, such con	nbined with one or manifestion being obvious	us to a person skill us to a	- ed
·P· docum	means nent published prior to the international filing date but	in the art. *&* document memb			
later	then the priority date claimed				
Date of the	a actual completion of the international search	Date of mailing	of the international se	ear ropert	
	1 0-A-ham 1000	08/10/	/1999 ·		
	1 October 1999	00/10/			
Name and	mailing address of the ISA	Authorized office	6 f		
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 Nt 2280 HV Riiswijk				
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni.	Zinng	rebe, U		•

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Alcation No.
PCT/EP 99/03103 ---

	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Category *	Cranon of cocument, with indication, where appropriate, of the relevant passages	TOTAL IV CALII IV.
A	WO 97 40383 A (GLAXO CKOUP LTD ; CHAN SAM (US); GAVIN ROBERT M (US); KEDAR HAIM (U) 30 October 1997 (1997-10-30) abstract; figures 18,19	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inform. In on patent family members

International Vestion No
PCT/EP 99/03103

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 3818614	A	07-12-1989	AT DE EP US	103508 T 58907327 D 0347579 A 5252294 A	15-04-1994 05-05-1994 27-12-1989 12-10-1993
US 2561339	A	24-07-1951	CH DE GB	300648 A 866981 C 690260 A	
FR 2404466	Α	27-04-1979	NONE		
WO 9740383	A	30-10-1997	AU Ep	2767797 A 0900378 A	12-11-1997 10-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International International PCT/EP 99/03103

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 B01L3/00 B01J19/00 Nach der Internationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) B01L B01J IPK 6 Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchlerten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendste Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Betr. Anepruch Nr. Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Kategorie* DE 38 18 614 A (MESSERSCHMITT BOELKOW 1 BLOHM) 7. Dezember 1989 (1989-12-07) Spalte 1, Zeile 19-29 Spalte 2, Zeile 22-27; Abbildung 2 US 2 561 339 A (A. CHEDIAK) 1 A 24. Juli 1951 (1951-07-24) Spalte 4, Zeile 18-24 Spalte 4, Zeile 30-39 Spalte 4, Zeile 64-68; Abbildungen 9,11,20 1 FR 2 404 466 A (MANUDO) A 27. April 1979 (1979-04-27) Seite 1, Zeile 7-12 Seite 2, Zeile 34 -Seite 3, Zeile 7 Seite 3, Zeile 15-17 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentiamilie T° Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsem anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden Veröffertlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffertlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgelühri) "O" Veröftentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 08/10/1999 1. Oktober 1999 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo ni, Zinngrebe, U Fax: (+31-70) 340-3016

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

reternational ktenzelchen
PCT/EP 99/03103 ---

C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	nenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 40383 A (GLAXO GROUP LTD ;CHAN SAM (US); GAVIN ROBERT M (US); KEDAR HAIM (U) 30. Oktober 1997 (1997-10-30) Zusammenfassung; Abbildungen 18,19		1
		·	
			İ
·			
:			
-			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu selben Patenttamitie gehören

Internationale enzeichen
PCT/EP 99/03103 ---

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3818614	A	07-12-1989	AT 103508 T DE 58907327 D EP 0347579 A US 5252294 A	15-04-1994 05-05-1994 27-12-1989 12-10-1993
US 2561339	A	24-07-1951	CH 300648 A DE 866981 C GB 690250 A	
FR 2404466	A	27-04-1979	KEINE	
WO 9740383	A	30-10-1997	AU 2767797 A EP 0900378 A	12-11-1997 10-03-1999